

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Oktober 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/74763 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 309/65,
C07D 215/14, 261/20, 231/56, 263/56, 317/46, 307/79,
A61K 31/255, 31/47, 31/41, 31/415, 31/42, 31/36, 31/34

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03119

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. März 2001 (19.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 15 866.8 30. März 2000 (30.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEIL, Markus
[DE/DE]; Am weissen Stein 43a, 42799 Leichlingen (DE).
MEIER, Heinrich [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wup-
pertal (DE). NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstr. 29, 42287
Wuppertal (DE). VOERSTE, Arnd [DE/DE]; Salierring
33, 50677 Köln (DE). DE VRÿ, Jean-Marie-Viktor

[BE/DE]; Adelenhof 36, 51503 Rösrath (DE). DEN-
ZER, Dirk [DE/DE]; Sternstr. 35, 42719 Solingen (DE).
MAULER, Frank [DE/DE]; Stargarder Str. 8, 51491
Overath (DE). LUSTIG, Klemens [DE/DE]; Falkenberg
159, 42113 Wuppertal (DE). HINZ, Volker [DE/DE];
Niehler Str. 3f, 50670 Köln (DE). ALLERHEILIGEN,
Swen [DE/DE]; Krummacherstr. 190, 42115 Wuppertal
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

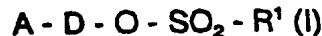
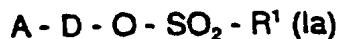
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ARYL AND HETEROARYL SULFONATES

(54) Bezeichnung: ARYL- UND HETEROARYLSULFONATE



C₆-alkenyl or (C₂-C₈)-alkinyl, in formula (Ia); and R¹ representing (C₃-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-alkyl, the carbon chain being interrupted by one or two heteroatoms or groups chosen from the following group: -O-, -S-, -SO- and -SO₂-, (C₂-C₈)-alkenyl or (C₂-C₈)-alkinyl.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Aryl- und Heteroarylsulfonate der Formel (Ia) und Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie neue Aryl- und Heteroarylsulfonate der Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung von Schmerzzuständen und neurodegenerativen Erkrankungen. Formel (Ia) in welcher A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, D für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht, R¹ für (C₄-C₈)-Alkyl steht, für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO₂- unterbrochen ist, für (C₂-C₈)-Alkenyl steht, oder für (C₂-C₈)-Alkinyl steht; A - D - O - SO₂ - R¹ (I) in welcher R¹ für (C₃-C₈)-Alkyl steht, für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO₂- unterbrochen ist, für (C₂-C₈)-Alkenyl steht, oder für (C₂-C₈)-Alkinyl steht.

WO 01/74763 A1



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Aryl- und Heteroarylsulfonate

Die Erfindung betrifft neue Aryl- und Heteroarylsulfonate und Verfahren zu ihrer
5 Herstellung, sowie neue Aryl- und Heteroarylsulfonate zur Behandlung und/oder
Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung von Schmerzzuständen
und neurodegenerativen Erkrankungen.

10 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und in geringem Maße auch Δ^8 -THC sind die
biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana,
Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale
Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwen-
dungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom
und Bewegungsstörungen.

15 Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante
identifiziert. Der CB1-Rezeptor und die Spleiß-Variante CB1a sind überwiegend im
Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im
peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden.

20 CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur
Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via G_i/G_o -
Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynap-
tischen Freisetzung von Glutamat. CB1-Rezeptoren sind darüber hinaus positiv
25 gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-
Kanälen.

Mehrere Strukturklassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische
Cannabinoid, wie beispielsweise Δ^9 -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkyl-
30 indole und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der endogene CB1-Rezeptor-Agonist
Anandamid.

In WO-A-98/37061, WO-A-00/10967 und WO-A-00/10968 werden substituierte Aryloxy-phenol Sulfonsäureester und ihre Wirkung als Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten beschrieben.

5

Die EP-A-0 098 448 offenbart substituierte Imidazol-2-yl-phenol Alkansulfonsäureester und ihre Wirkung auf die Kontraktilität des Herzens.

10

Derivate von Imidazolyl- und Pyrazolyl-phenol Sulfonsäureestern und ihre herbizide und pestizide Wirkung sind aus WO-A-92/06962, WO-A-93/15074 und WO-A-94/05633 bekannt.

Das US-A-3,346,612 offenbart Perfluoroctansulfonsäureester von 2- und 4-Hydroxybiphenyl als Flammenschutzmittel.

15

Bestimmte substituierte Phenol Nonafluorbutansulfonsäureester und Butansulfonsäureester sind aus den Synthesepublikationen *J. Org. Chem.* 1998, 63, 203-208 bzw. *Tetrahedr. Lett.* 1999, 40, 6871-6874 bekannt.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

25

A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heteroaryl mit 5 bis 10 Ringatomen steht,

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome ausgewählt aus der Gruppe Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel verbrückt sind, und

30

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, -CO₂R², -CONR³R⁴, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁷COR⁸, -NR⁹SO₂R¹⁰ und -NR¹¹R¹² substituiert sind, wobei (C₁-C₈)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Hydroxy oder -NR¹³R¹⁴ substituiert ist,

worin

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeuten,

D für (C₆-C₁₀)-Arylen oder Heteroarylen mit 5 bis 10 Ringatomen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und -CO₂R¹⁵ substituiert sind,

worin

R¹⁵ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet, und

R¹ für (C₄-C₈)-Alkyl steht,
für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO₂- unterbrochen ist,
für (C₂-C₈)-Alkenyl steht, oder

für (C₂-C₈)-Alkynyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,

5

und deren Salze,

mit der Ausnahme von

10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen D Phenylen und R¹ 1,1,2,2,3,3,4,4,4- Nonafluorbutyl ist, und

mit der Ausnahme von

[1,1'-Biphenyl]-4-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat und

15 [1,1'-Biphenyl]-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die 20 Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im Allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder

Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monovalenten, aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₆-C₁₀)-Arylen steht im Rahmen der Erfindung für einen divalenten, aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Benzol-1,2-diyl, Benzol-1,3-diyl, Benzol-1,4-diyl, Naphtalin-1,2-diyl, Naphtalin-1,3-diyl, Naphtalin-1,4-diyl. Bevorzugt ist Benzol-diyl (Phenylen), insbesondere Benzol-1,3-diyl.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für monovalente, 5- bis 10-gliedrige, Heteroatome enthaltende aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Heteroaryl kann über ein Ringkohlenstoff- oder Ringheteroatom gebunden sein.

5 Bevorzugt erfolgt die Bindung über ein Ringkohlenstoffatom. Beispielsweise seien genannt: Fur-2-yl, Fur-3-yl, Thienyl, Pyrrol-1-yl, Pyrrol-2-yl, Pyrrol-3-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolicenyl, Indol-1-yl, Indol-2-yl, Indol-4-yl, Indol-7-yl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl,

10 Naphthyridinyl oder Chinazolinyl. Bevorzugt sind Pyridyl und Chinolyl.

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für monovalente, 5- bis 6-gliedrige, Heteroatome enthaltende aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Bevorzugt erfolgt die Bindung über ein Ringkohlenstoffatom. Beispielsweise seien genannt:

15 Fur-2-yl, Fur-3-yl, Thienyl, Pyrrol-1-yl, Pyrrol-2-yl, Pyrrol-3-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl. Bevorzugt ist Pyridyl.

Eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome, die benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl verbindet, steht im Rahmen der Erfindung für eine Kette von mit Wasserstoff abgesättigten Kohlenstoff- und/oder Heteroatomen, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Die einzelnen Brückenatome können durch Einfachbindungen oder teilweise durch Mehrfachbindungen, bevorzugt Doppelbindungen, miteinander verbunden sein. Die miteinander

25 verbrückten Ringatome in Aryl oder Heteroaryl können ortho, meta oder peri zueinander stehen, bevorzugt ist ortho. Beispielsweise seien genannt: Propan-1,3-diyl, 1-Aza-propan-1,3-diyl, 2-Aza-propan-1,3-diyl, 1-Thia-propan-1,3-diyl, 1-Oxa-propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1-Aza-4-oxa-butan-1,4-diyl, 1,4-Diaza-butan-1,4-diyl, But-2-en-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, Hexan-1,6-diyl, Heptan-1,7-diyl. Als Beispiele für verbrückte Aryle oder Heteroaryle seien genannt: Indan-4-yl, Inden-4-yl,

30

Indolin-5-yl, Chroman-6-yl, Chromen-6-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-5-yl, 5H-Pyrido[2,3-d][1,2]oxazin-3-yl. Bevorzugt ist die Brücke gesättigt, und die Brücke umfasst 3 bis 5 Kohlenstoffatome, wobei eines der Brückenkohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann.

5

5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht im Rahmen der Erfindung für divalente, 5- bis 10-gliedrige, Heteroatome enthaltende, aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Heteroarylen kann über Ringkohlenstoff- und/oder Ringheteroatome gebunden sein. Bevorzugt erfolgt die Bindung über Ringkohlenstoffatome. Die beiden benachbarten Gruppen können ortho, meta oder gegebenenfalls para an das Heteroarylen gebunden sein. Bevorzugt ist meta. Beispielsweise seien genannt: Furan-2,3-diyl, Furan-3,4-diyl, Thiophen-2,3-diyl, Thiophen-2,4-diyl, Thiophen-2,5-diyl, Pyrrol-1,2-diyl, Pyrrol-2,3-diyl, Pyrrol-3,4-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Pyridin-2,3-diyl, Pyridin-2,4-diyl, Pyridin-3,4-diyl, Pyridin-3,5-diyl, Pyridin-3,6-diyl, Pyrazin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyridazin-diyl, Indolizin-diyl, Indol-1,2-diyl, Indol-2,3-diyl, Indol-4,5-diyl, Indol-4,6-diyl, Indol-4,7-diyl, Benzo[b]thien-diyl, Benzo[b]furan-diyl, Indazolin-diyl, Chinolin-diyl, Isochinolin-diyl, Naphthyridin-diyl oder Chinazolin-diyl. Bevorzugt sind Pyridin-diyl und Chinolin-diyl.

20

5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht im Rahmen der Erfindung für divalente, 5- bis 6-gliedrige, Heteroatome enthaltende, aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Heteroarylen kann über Ringkohlenstoff- und/oder Ringheteroatome gebunden sein. Bevorzugt erfolgt die Bindung über Ringkohlenstoffatome. Die beiden benachbarten Gruppen können ortho, meta oder gegebenenfalls para an das Heteroarylen gebunden sein. Bevorzugt ist meta. Beispielsweise seien genannt: Furan-2,3-diyl, Furan-3,4-diyl, Thiophen-2,3-diyl, Thiophen-2,4-diyl, Thiophen-2,5-diyl, Pyrrol-1,2-diyl, Pyrrol-2,3-diyl, Pyrrol-3,4-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Pyridin-2,3-diyl, Pyridin-2,4-diyl, Pyridin-3,4-diyl, Pyridin-3,5-diyl, Pyridin-3,6-diyl, Pyrazin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyridazin-diyl.

30

5 (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

10 (C₄-C₆)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: n-Butyl, i-Pentyl, n-Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl. Bevorzugt sind n-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15 Teilweise fluoriertes (C₄-C₈)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Wasserstoffatome des Alkylrests teilweise durch Fluoratomer ersetzt sind, der Alkylrest jedoch mindestens ein Wasserstoffatom enthält. Beispielsweise seien genannt: 4,4,4-Trifluorobut-1-yl, 4,4,4-Trifluoro-3-Trifluoromethyl-but-1-yl, 5,5,5-Trifluoropent-1-yl, 4,4,5,5,5-Pentafluoropent-1-yl. Bevorzugt ist 4,4,4-Trifluorobut-1-yl.

20 (C₂-C₈)-Alkenyl und (C₂-C₆)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen und 1 oder gegebenenfalls mehr Doppelbindungen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl, n-Hex-3-en-1-yl, Oct-4-en-2-yl.

25 (C₄-C₆)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: n-But-2-en-1-yl, i-Pentenyl, n-Pentenyl, oder Hexenyl. Bevorzugt sind n-But-2-en-1-yl, n-Pent-2-en-1-yl und n-Hex-2-en-1-yl.

30

(C₂-C₈)-Alkynyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

5

(C₄-C₆)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: n-But-2-in-1-yl, i-Pentynyl, n-Pentynyl, oder Hexinyl. Bevorzugt sind n-But-2-in-1-yl, n-Pent-2-in-1-yl und n-Hex-2-in-1-yl.

10

(C₂-C₆)-Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethylen, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pentan-2,4-diyl.

15

(C₁-C₈)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20

(C₁-C₈)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoylrest mit 1 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl oder Heptylcarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Propionyl.

25

(C₃-C₈)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt:

30

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl. Bevorzugt sind Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

Tri-(C₁-C₆)-alkylamine stehen im Rahmen der Erfindung für tertiäre Amine, wobei der Aminostickstoff durch drei gleiche oder verschiedene Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien genannt: Triethylamin, Diisopropylethylamin, Tri-n-propylamin.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy und Trifluormethoxy substituiert sind, wobei (C₁-C₆)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist,

D für Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Phenylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind, und

R¹ für (C₄-C₈)-Alkyl steht, oder

für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und

wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist,

und deren Salze,

mit der Ausnahme von

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen D Phenylen und R¹ 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl ist, und

mit der Ausnahme von

[1,1'-Biphenyl]-4-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat und

[1,1'-Biphenyl]-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat.

Ebenso bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welchen

A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte Brücke umfassend 3 bis 5 Brückenkohlenstoffatome verbrückt sind, und

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluor-

methoxy, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^7\text{COR}^8$, und $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ substituiert sind, wobei $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ substituiert ist,

5 worin

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}$ und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl bedeuten,

10

D für Phenylen oder 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

15

und

R^1 für gegebenenfalls teilweise fluoriertes $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ -Alkyl steht,

20

und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welchen

25

A für Phenyl, Indanyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,

wobei die Ringe gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

30

D für 1,3-Phenylen steht, wobei Phenylen gegebenenfalls bis zu zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

5 und

R¹ für 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder n-Pentyl steht,

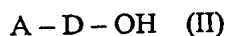
und deren Salze.

10

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),

15

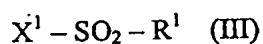


in welcher

A und D die oben angegebene Bedeutung haben,

20

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),



25 in welcher

X¹ für eine Abgangsgruppe steht, und

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

30

umsetzt,

oder

[B] eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

5



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, und

10

X^2 für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe $-B(OR^{16})_2$, $-SnR^{17}_3$, $-ZnR^{18}$ und $-SiR^{19}Cl_2$ steht, worin

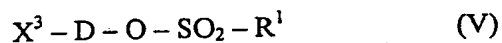
15

R^{16} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht, oder
zwei R^{16} -Reste gemeinsam (C_2-C_6) -Alkandiyl oder Benzol-1,2-diyl
bedeuten, und

R^{17} , R^{18} und R^{19} (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

20

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer
Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V),



25

in welcher

X^3 eine geeignete Abgangsgruppe ist, und

D und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben

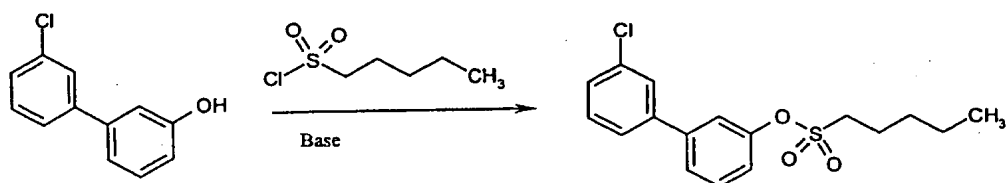
30

umsetzt,

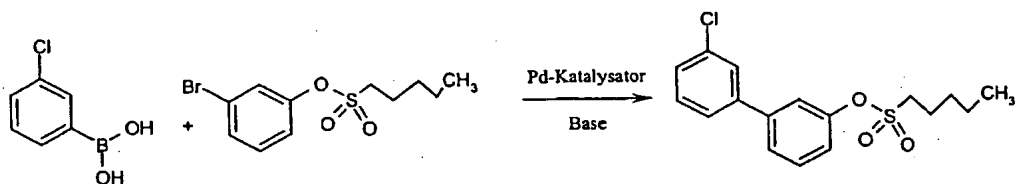
und gegebenenfalls nach [A] oder [B] Substituenten in den Reaktionsprodukten nach üblichen Methoden derivatisiert.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



[B]



15 Inerte Lösungsmittel im Sinne der Erfindung sind solche Lösungsmittel, die sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht oder nur unwesentlich verändern.

Für das Verfahren [A] geeignete, inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie
20 z.B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran,
oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, p-Kresol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erd-
ölfractionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform,
Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphos-
phorsäuretriamid, Ethylacetat, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es
25 möglich, Gemische der genannten Lösemittel oder Zweiphasensysteme mit Wasser

zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Methylenchlorid, Methylenchlorid/Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dioxan/Wasser.

5 Als Basen eignen sich für Reaktion [A] organische Amine, insbesondere Tri-(C₁-C₆)-alkylamine wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder Heterocyclen wie Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder N-Methylmorpholin, Alkali- bzw. Erdalkalimetallhydroxide oder -Carbonate, wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Alkohole, wie beispielsweise Natriummethanolat oder Natriumethanolat. Bevorzugt sind Triethylamin
10 und Natriumhydroxid.

Die Basen werden im Allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

15

Das Verfahren [A] kann gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchgeführt werden. Als Phasentransferkatalysator eignen sich z.B. Ammoniumsalze, bevorzugt Tetrabutylammoniumbromid.

20 Als Abgangsgruppe X¹ eignet sich beispielsweise ein Halogen, vorzugsweise Chlor, oder eine Sulfonato-Gruppe, vorzugsweise Triflat.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z.B. 0,5 bis 3 bar) durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei
25 Normaldruck.

Das Verfahren [A] wird in einem Temperaturbereich von 0°C bis 100°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C und bei Normaldruck durchgeführt.

30 Das Verfahren [B] stellt eine reduktive Kupplung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, Organometallics in

Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley, 1994, beschrieben ist. Palladium-katalysierte, reduktive Kupplungen mit Boronsäuren („Suzuki-Kupplung“) werden beispielsweise beschrieben in: *Tetrahedr. Lett.* 1985, 26, 2667-2670; *Chem. Commun.* 1984, 1287-1289; A. Suzuki und T.N. Mitchell in „Metal-catalyzed cross-coupling reactions“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, S. 49ff. bzw. S. 167ff.

Als geeignete, inerte Lösungsmittel für Reaktionsschritt [B] haben sich beispielsweise die folgenden erwiesen: organische Lösemittel wie Ether, wie z.B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, p-Kresol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Ethylacetat, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel, gegebenenfalls auch mit Wasser zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Dimethoxyethan.

Als Palladium-Katalysatoren seien beispielhaft Pd(II)-Verbindungen genannt, wie $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, oder Pd(0)-Verbindungen, wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

Als Basen werden für das Verfahren [B] Alkalimetallcarbonate und -hydrogencarbonate, insbesondere Natriumcarbonat, Alkalimetall-Hydroxide, insbesondere Natriumhydroxid, oder organische Amine, insbesondere Tri-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin, bevorzugt.

Die Abgangsgruppe X^3 kann beispielsweise Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, oder ein Triflat sein.

Die Basen werden im Allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

- 5 Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z.B. 0,5 bis 5 bar) durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Die Reaktionen werden in einem Temperaturbereich von -20°C bis 120°C, vorzugsweise bei 0°C bis 90°C durchgeführt.

Derivatisierungen von Reaktionsprodukten der Reaktionen [A] oder [B] erfolgen nach üblichen Methoden und schließen Reduktion, Oxidation, Hydrolyse und/oder Kondensation ein.

- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise dadurch, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI),

20
$$A - X^4 \quad (VI)$$

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, und

- 25 X^4 die für X^3 angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII),

30
$$X^5 - D - O - R^{20} \quad (VII)$$

in welcher

X^5 die für X^2 angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist,

D die oben angegebene Bedeutung hat,

R^{20} für eine geeignete Hydroxylschutzgruppe, vorzugsweise für Methyl, Benzyl, Allyl, Methoxymethyl, 2-Trimethylsilylethoxymethyl oder Trimethylsilyl steht,

unter den für Verfahren [B] angegebenen Bedingungen umgesetzt wird und anschließend die Hydroxylschutzgruppe unter geeigneten Bedingungen abgespalten wird.

Die Einführung von Hydroxylschutzgruppen und deren Abspaltung ist bekannt (z.B. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2nd ed., New York, 1991 und die dort zitierte Literatur; *J.Org. Chem.* 1999, 64, 9719-9721.

Umgekehrt lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) auch durch Kopplung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII),

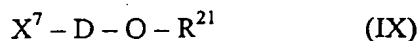


in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, und

X^6 die für X^2 angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX),



in welcher

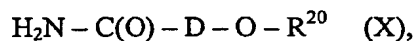
5 X^7 die für X^3 angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist,

D die oben angegebene Bedeutung hat,

10 R^{21} die für R^{20} angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist,

unter den für Verfahren [B] angegebenen Bedingungen herstellen.

15 Im Fall, dass in Verbindungen der allgemeinen Formel (II) A für Oxazol, Thiazol oder Pyrazol steht, können diese auch dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (X)

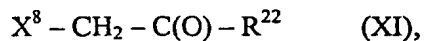


20

in welcher

D und R^{20} jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

25 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



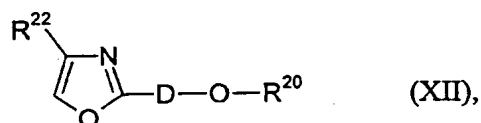
in welcher

30

X^8 die für X^3 angegebene Bedeutung hat, und

R^{22} für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, Trifluormethyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht,

5 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

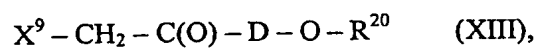
10

D , R^{20} und R^{22} jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

15 oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIII)



20

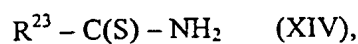
in welcher

X^9 die für X^3 angegebene Bedeutung hat, und

25

D und R^{20} jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV)

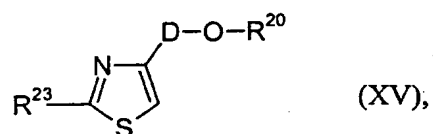


in welcher

R^{23} die oben für R^{22} angegebene Bedeutung hat,

5

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



10

in welcher

D, R^{20} und R^{23} jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

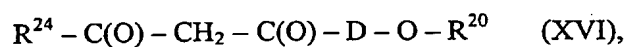
umsetzt,

15

oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)

20



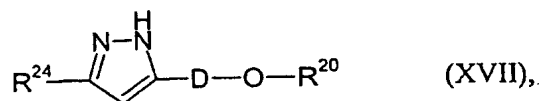
in welcher

D und R^{20} jeweils die oben angegebene Bedeutung haben, und

25

R^{24} die oben für R^{22} angegebene Bedeutung hat,

mit Hydrazin, Hydrazin-Hydrat oder Hydrazin-Salzen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVII)



in welcher

5

D, R²⁰ und R²⁴ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

10

und abschließend in den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII), (XV) beziehungsweise (XVII) jeweils die Hydroxylschutzgruppe R²⁰ unter geeigneten Bedingungen abspaltet.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (X), (XI), (XIII), (XIV) und (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in welchen die Verknüpfung von A und D über ein Heteroatom, wie beispielsweise ein Stickstoffatom, und ein Kohlenstoffatom erfolgt, sind bekannt und können analog literaturbekannter Verfahren erhalten werden: z.B. Synthese von 1-Phenylpyrazolderivaten in K. Kirschke in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* (E. Schaumann, Ed.) Thieme Verlag, Stuttgart 1994, S. 399-763; Synthese von 1-Phenylpyrrolderivaten in *Heterocycles* 1996, 75-82 oder *Chem. Pharm. Bull.* 1973, 21, 1516; Synthese von 1-Phenylimidazolderivaten in *J. Med. Chem.* 1989, 32, 575-583.

25

Verbindungen der Formel (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. *J. Chem. Soc. C* 1968, 1265; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1696; fluorierte Alkan-

sulfonsäurechloride können z.B. erhalten werden nach WO-A-98/37061 oder DE-A-19 422 64).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (IX) sind, wenn X^4 bzw. X^7 für Iod oder Brom steht, kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können anhand literaturbekannter Verfahren erhalten werden (vgl. z.B. J. March, „Advanced Organic Chemistry“, 4th Ed., Wiley, 1992, Seite 531-534 bzw. die dort zitierte Literatur). Wenn X^4 bzw. X^7 für Triflat stehen, können die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (IX) aus den entsprechenden Alkoholen nach bekannter Weise erhalten werden (zum Einsatz von Triflaten als Abgangsgruppen vgl. z.B. *Synth.* 1990, 1145-1147). Die entsprechenden Alkohole sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können anhand literaturbekannter Verfahren erhalten werden (z.B. zur Synthese von Phenolen vgl. z.B. J. March, „Advanced Organic Chemistry“, 4th Ed., Wiley, 1992, Seite 1295 bzw. die dort zitierte Literatur).

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII) und (VIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren bzw. Boronsäureester: *J.Chem.Soc.C* 1966, 566; *J.Org.Chem.* 1973, 38, 4016; *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508; *Tetrahedr. Lett.* 1997, 3447; oder für Tributylzinnverbindungen: *Tetrahedr. Lett.* 1990, 31, 1347).

20

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25

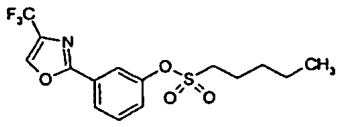
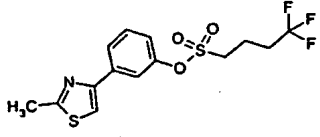
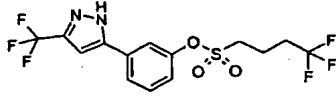
in welcher

A für (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

30

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brücken-

Tabelle 4:

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbindung	Ausbeute [%]	HPLC (t_{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
64		46A	44,3	5,26	364 (M+H)
65		47A	75,0	4,77	365
66		48A	49,4	4,70	403 (M+H)

Die obengenannten Beispiele zeigen folgende ^1H -NMR-spektroskopischen Daten:

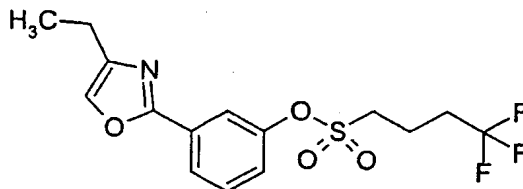
5

Tabelle 5:

Beispiel	
2	^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 2.00-2.15 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.74 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.35-8.10 (m, 8H)
8	^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 1.95-2.20 (m, 2H), 2.35-2.65 (m, 2H), 3.73 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.32-7.87 (m, 8H)
21	^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 1.90-2.20 (m, 2H), 2.33-2.67 (m, 2H), 3.71 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.35-7.80 (m, 8H)
53	^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 1.86-2.20 (m, 4H), 2.35-2.65 (m, 2H), 2.75-3.05 (m, 4H), 3.71 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.15-7.75 (m, 7H)
55	^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm = 1.50-1.85 (m, 4H), 1.90-2.13 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 4H), 2.70-2.90 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.90-7.62 (m, 7H)

Beispiel 63

3-(4-Ethyl-1,3-oxazol-2-yl)phenyl 4,4,4-trifluor-1-butansulfonat



5

Zu 200 mg (1,06 mmol) 3-(4-Ethyl-1,3-oxazol-2-yl)phenol aus Beispiel 45A in Dichlormethan (7,0 ml) wird 1,66 ml (6,34 mmol) Tetrabutylammoniumhydroxid (40%-ige wässrige Lösung) gegeben. Nach 5 Minuten wird mit 333,9 mg (1,59 mmol) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid versetzt und 2 Stunden bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:1/50:1 als Laufmittel gereinigt.

10

15

Ausbeute: 210,2 mg (53,8 % der Theorie)

 R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) = 0,34

MS (EI): 363

HPLC, Retentionszeit = 4,88 min

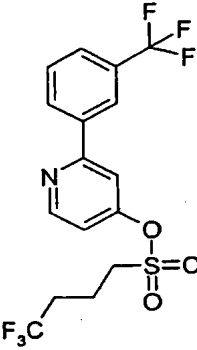
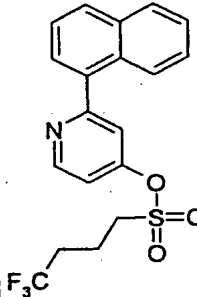
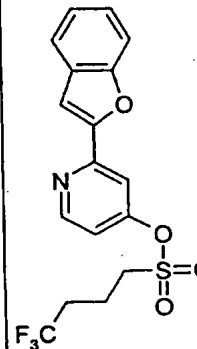
20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (t, 3 H), 2,20-2,52 (m, 4 H), 2,63 (q, 2 H), 3,39 (t, 2 H), 7,30-7,58 (m, 3 H), 7,90 (d, 1 H), 7,99 (br. d, 1 H).

Nach dem für Beispiel 63 beschriebenen Verfahren wurden die Verbindungen der Tabelle 4 erhalten:

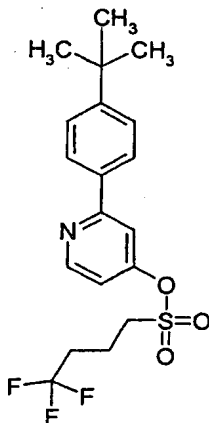
25

Tabelle 3:

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [min]
60		40A	9,8	414 (M+H)	5,34
61		40A	5	396 (M+H)	4,89
62		40A	29,8	386 (M+H)	R _f 0,40 Cyclohexan/ Ethylacetat (9:1)

Beispiel 59

2-(4-tert-Butylphenyl)-4-pyridinyl 4,4,4-trifluor-1-butansulfonat



5

42,2 mg (0,24 mmol) 4-tert.-Butylbenzoboronsäure, 90 mg (0,22 mmol) 2-
{[(Trifluormethyl)sulfonyl]oxy}-4-pyridinyl 4,4,4-trifluor-1-butansulfonat (Beispiel
40A), 12,5 mg (0,01 mmol) Tetrakisphenylpalladium(0) und 68,6 mg (0,65 mmol)
Natriumcarbonat werden unter Argon in 5 ml Dioxan zwei Stunden auf 80° C erhitzt.

10

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 0,5 ml Wasser versetzt und über eine
Kartusche gefüllt mit 3 g Extrelut NT3 (Merck) filtriert, gut mit Dichlormethan
gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der
Rückstand wird durch präp. HPLC und Chromatographie an Kieselgel (Toluol)
gereinigt.

15

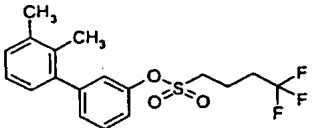
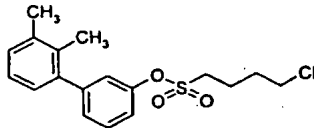
Ausbeute: 15,4 mg (17,8% der Theorie)

MS (EI): 402 (M+H)

HPLC, Retentionszeit= 5,47 min

20

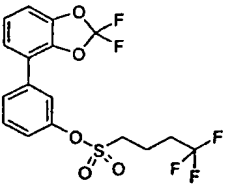
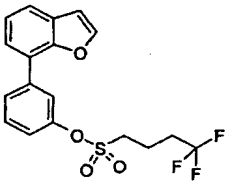
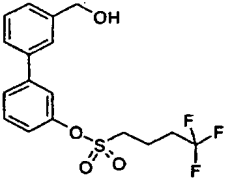
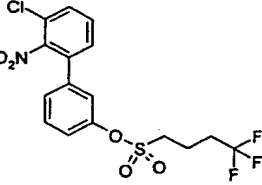
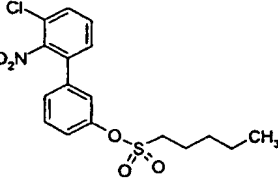
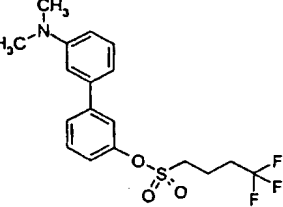
Nach dem für Beispiel 59 beschriebenen Verfahren wurden aus Beispiel 40A die
Verbindungen der Tabelle 3 erhalten:

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [min]
57		38A	84,08	(DCI, NH ₃) 390 (M+NH ₄)	5,4
58		38A	90,65	(DCI, NH ₃) 350 (M+NH ₄)	5,72

- 1) hergestellt aus Beispiel 40 durch Umsetzung mit N-Chlorsuccinimid in DMF bei 100°C
- 2) hergestellt aus Beispiel 42 durch Umsetzung mit Eisen-Pulver in Eisessig/ Wasser bei 90°C
- 3) hergestellt aus Beispiel 49 durch Umsetzung mit Propionylchlorid in Pyridin unter Rückfluss
- 4) hergestellt aus Beispiel 49 durch Umsetzung mit Methoxyacetylchlorid in Pyridin unter Rückfluss
- 5) hergestellt aus Beispiel 49 durch Umsetzung mit Buttersäurechlorid in Pyridin unter Rückfluss

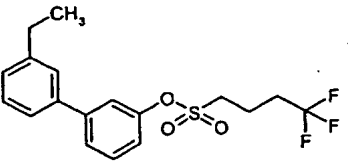
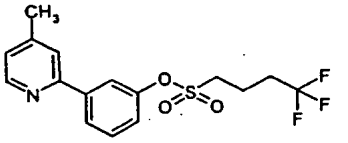
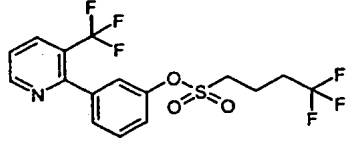
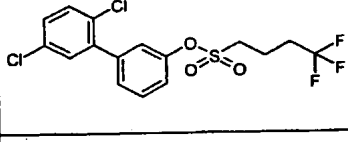
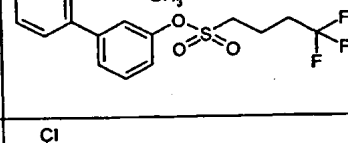
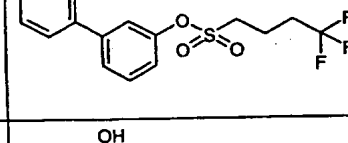
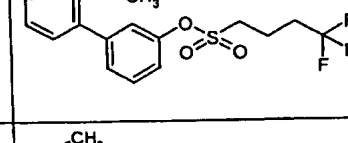
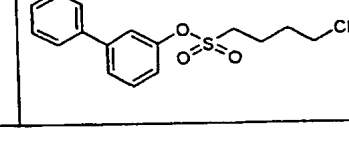
Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [min]
50		49 ³⁾	27,7	ESI: 472 (M+Na)	4,57
51		49 ⁴⁾	46,79	ESI: 488 (M+Na)	4,55
52		49 ⁵⁾	32,43	ESI: 464 (M+H)	4,7
53		36A	87,99	(DCI, NH3) 402 (M+NH4)	5,57
54		36A	91,68	(DCI, NH3) 362 (M+NH4)	5,89
55		37A	87,26	(DCI, NH3) 416 (M+NH4)	5,67
56		37A	88,53	(DCI, NH3) 376 (M+NH4)	6,04

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [min]
45		34A	90,58	ESI: 348 (M+H)	4,91
46		35A	97,12	ESI: 396 (M+H)	3,84
47		35A	92,83	ESI: 356 (M+H)	3,99
48		40 ¹⁾	22,23	ESI: 419 (M+H)	5,41
49		42 ²⁾	78,14	ESI: 394 (M+H)	4,96

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [min]
39		30A	84,03	(DCI,NH ₃) 441 (M+NH ₄)	5,16
40		31A	87,5	(DCI,NH ₃) 402 (M+NH ₄)	5,01
41		32A	24,99	(DCI,NH ₃) 374 (M+NH ₄)	4,38
42		33A	77,89	ESI: 446 (M+Na)	5,09
43		33A	91,71	ESI: 406 (M+Na)	5,32
44		34A	79,35	ESI: 388 (M+H)	4,63

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [min]
31		25A	64,05	401 (M+H)	4,83
32		20A	67,75	348 (M+H)	4,92
33		21A	83,09	375 (M+H)	5,77
34		24A	75,18	357 (M+H)	4,75
35		26A	70,69	(DCI, NH ₃) 399 (M+H)	4,68
36		27A	73,59	(DCI, NH ₃) 421 (M+NH ₄)	4,93
37		28A	66,4	(DCI, NH ₃) 405 (M+NH ₄)	4,38
38		29A	82,25	(DCI, NH ₃) 400 (M+H)	4,88

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [min]
24		15A	81,92	374 (M+H)	5,53
25		17A	85,57	374 (M+H)	5,49
26		19A	90,63	391 (M+H)	4,85
27		20A	67,4	388 (M+H)	4,7
28		21A	84,04	415 (M+H)	5,46
29		23A	83,92	388 (M+H)	5,38
30		24A	81,62	397 (M+H)	4,51

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [min]
16		13A	81,01	373 (M+H)	5,28
17		11A	68,92	360 (M+H)	3,86
18		14A	83,51	414 (M+H)	4,63
19		15A	87,23	414 (M+H)	5,25
20		16A	73,21	ESI 402 (M+H)	3,59
21		17A	86,99	414 (M+H)	5,21
22		18A	57,2	389 (M+H)	4,54
23		13A	74,45	333 (M+H)	5,56

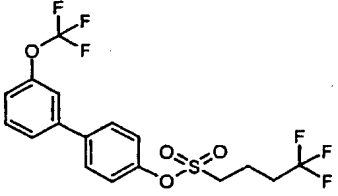
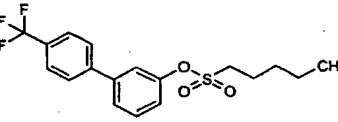
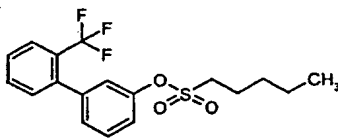
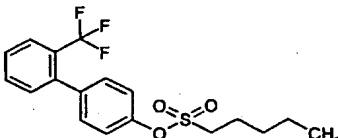
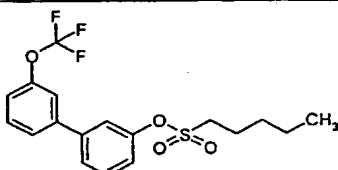
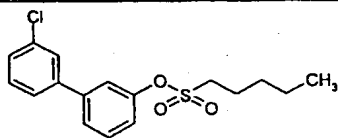
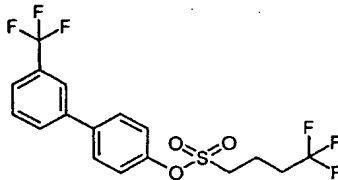
Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [min]
9		9A	94,23	429 (M+H)	5,26
10		3A	96,85	373 (M+H)	5,44
11		6A	94,51	373 (M+H)	5,31
12		7A	93,79	373 (M+H)	5,33
13		8A	94,82	389 (M+H)	5,49
14		10A	89,8	339 (M+H)	5,42
15		12A	92,81	413 (M+H)	5,18

Tabelle 2:

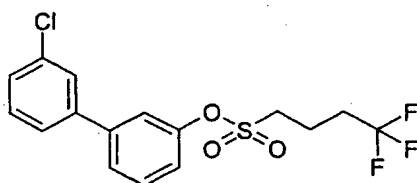
Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [min]
2		2A	96,13	413 (M+H)	5,3
3		2A	98,83	373 (M+H)	5,55
4		3A	94,49	413 (M+H)	5,2
5		5A	93,01	431 (M+H)	5,12
6		6A	92,94	413 (M+H)	5,07
7		7A	95,32	413 (M+H)	5,09
8		8A	94,12	429 (M+H)	5,24

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

3'-Chlor[1,1'-biphenyl]-3-yl 4,4,4-trifluor-1-butansulfonat

5



10

84,00 mg (0,41 mmol) 3-(3-Chlorphenyl)phenol aus Beispiel 1A werden bei 0°C in 1,0 ml Dichlormethan vorgelegt, mit 66,15 mg (0,205 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 0,0613 ml 45 prozentiger Natronlauge versetzt. Nachdem eine Lösung von 103,7 mg (0,49 mmol) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid (WO-A-98/37061, S. 131) in 1 ml Dichlormethan zugetropft wurde, wird 1,5 Stunden bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 ml Wasser versetzt und über eine Kartusche gefüllt mit 3 g Extrelut® NT3 (Merck) filtriert, gut mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Dichlormethan 1/1 als Laufmittel gereinigt.

15

Ausbeute: 142,3 mg (90,2% der Theorie)

R_f (Cyclohexan/Dichlormethan 1/1)= 0,20

20

MS (EI): 379 (M+H)

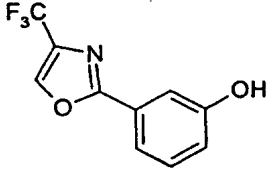
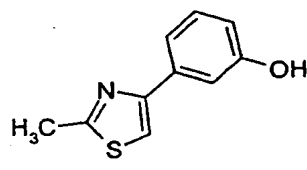
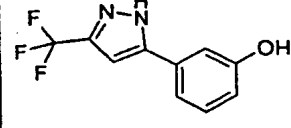
HPLC, Retentionszeit= 5,14 min

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,01 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,75 (t, 2H), 7,3-7,9 (m, 8H).

25

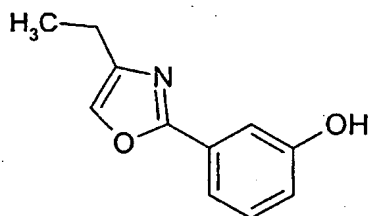
Nach dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden die Verbindungen der Tabelle 2 erhalten:

Tabelle 2A:

Bei- spiel	Struktur	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (DCI) [m/z]
46A	 <chem>Oc1ccc(cc1)-c2cc(F)(F)nn2</chem>	42A	64,0	4,1	247 (M+NH ₄)
47A	 <chem>Cc1ccsc1-c2ccc(O)cc2</chem>	43A	46,3	3,47	192 (M+H)
48A	 <chem>Oc1ccc(cc1)-c2cn(C(F)(F)F)c[n2]</chem>	44A	97,3	3,83	229 (M+H) 246 (M+NH ₄)

Beispiel 45A

3-(4-Ethyl-1,3-oxazol-2-yl)phenol



5

Unter Argon werden 9,47 ml Bortribromid (1,0 M in CH_2Cl_2) bei 0°C zu einer Lösung von 583 mg (2,87 mmol) 3-(4-Ethyl-1,3-oxazol-2-yl)phenylmethylether (Beispiel 41A) in 13 ml Dichlormethan getropft. Nach 1 h wird das Kühlbad entfernt und es wird 4 h bei 25°C gerührt. Bei 0°C werden erst 25 ml Wasser und dann 80 ml Essigsäureethylester zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 und Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Dichlormethan/Methanol 25:1 als Laufmittel gereinigt.

15

Ausbeute: 550,3 mg (87,1 % der Theorie)

 R_f (Dichlormethan/Methanol 20:1) = 0,42

MS (DCI): 190 (M + H)

HPLC, Retentionszeit = 3,80 min

20

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,20 (t, 3 H), 2,47-2,58 (m, 2 H), 6,89 (ddd, 1 H), 7,25-7,42 (m, 3 H), 7,88 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

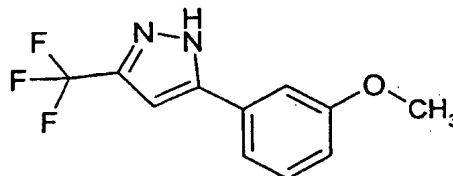
Nach dem für Beispiel 45A beschriebenen Verfahren wurden die Phenole der Tabelle 2A erhalten.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4): δ = 2,75 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,89 (ddd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,40-7,46 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H).

Beispiel 44A

5 Methyl-3-[3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-5-yl]phenylether



10 Eine Lösung von 500 mg (2,03 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(3-methoxyphenyl)-butan-1,3-dion und 156,2 mg (2,23 mmol) Hydrazinmonohydrochlorid in 35 ml Ethanol wird 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Ethanol wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird in 20 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Es wird zweimal mit Wasser und einmal mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und
15 Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Ausbeute: 474,7 mg (85,2 % der Theorie)

R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) = 0,27

MS (DCI): 243 (M + H), 260 (M + NH_4).

HPLC, Retentionszeit = 4,40 min

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,82 (s, 3 H), 6,98 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36-7,47 (m, 3 H), 14,07 (br. s, 1 H).

graphie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 6:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1,20 g (53,9 % der Theorie)

5 R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)= 0,70

MS (DCI): 244 (M + H)

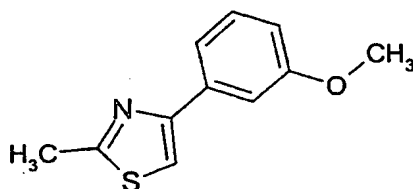
HPLC, Retentionszeit= 4,73 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,86 (s, 3 H), 7,19 (ddd, 1 H), 7,40-7,66 (m, 3 H), 9,04 (m, 1 H).

10

Beispiel 43A

Methyl-3-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)phenylether



15

Eine Suspension von 1,17 g (15,6 mmol) Thioacetamid und 2,75 g (12,0 mmol) 3-Methoxy-bromacetophenon in 40 ml Toluol wird 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wird mit 100 ml Essigsäureethylester und 15 ml Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wird dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1 als Laufmittel gereinigt.

20

Ausbeute: 2,63 g (98,5 % der Theorie)

25 R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1)= 0,49

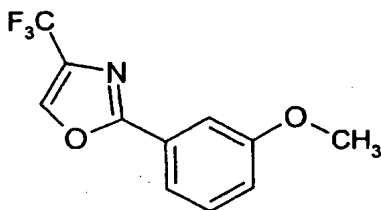
MS (DCI): 206 (M + H)

HPLC, Retentionszeit= 4,23 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,20$ (t, 3 H), 2,55 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 7,08 (ddd, 1 H), 7,40-7,58 (m, 3 H), 7,92 (s, 1 H).

Beispiel 42A

5 Methyl-3-(4-trifluormethyl-1,3-oxazol-2-yl)phenylether



10 a) Eine Suspension von 1,81 g (12,0 mmol) 3-Methoxybenzoesäureamid und 1,76 g (12,0 mmol) 1-Chlor-3,3,3-trifluoraceton in 11 ml Toluol wird 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wird mit 70 ml Dichlormethan versetzt und mit NaHCO_3 (5%-ige wässrige Lösung) so oft gewaschen, bis $\text{pH} = 9$ eingestellt ist. Nach Phasentrennung wird mit ges. wässr. NaCl -Lösung nachgewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand, der nach Filtration und Abdestillation des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten wird, wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 6:1 als Laufmittel gereinigt. Man erhält so in 79,5% Ausbeute als nicht-cyclisiertes Produkt 3-Methoxy-N-(3,3,3-trifluor-2-oxopropyl)-benzoesäureamid.

20

b) 1,72 g (6,57 mmol) 3-Methoxy-N-(3,3,3-trifluor-2-oxopropyl)-benzoesäureamid aus Stufe a) werden in 15 ml Phosphoroxychlorid 4 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird mit 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Lösung vorsichtig auf 5 ml Eiswasser gegeben. Die organische Phase wird dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Chromato-

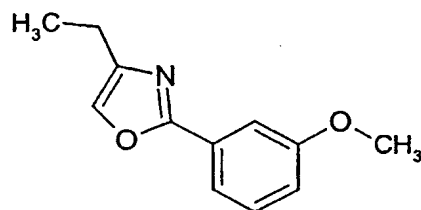
25

Unter Argon werden 550 mg (2,26 mmol) 4-Hydroxy-2-pyridinyltrifluormethansulfonat (Beispiel 39A) in 15 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur suspendiert. Dazu tropft man 2 ml einer 40%igen Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid in Wasser. Danach werden 476 mg (2,26 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonylchlorid zugegeben und 20 Minuten reagieren gelassen. Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von Wasser, Extraktion mit Ethylacetat, Waschen, Trocknen und Einrotieren. Der Rückstand wird durch Chromatographie an 20 g Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Ethylacetat (2:1 bis 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 590 mg (62,5% der Theorie)

Beispiel 41A

Methyl-3-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)phenylether



Eine Suspension von 1,81 g (12,0 mmol) 3-Methoxybenzoesäureamid und 1,81 g (12,0 mmol) 1-Brom-2-butanon in 11 ml Toluol wird 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Es wird mit 70 ml Dichlormethan versetzt und mit NaHCO_3 (5%-ige wässrige Lösung) so oft gewaschen, bis $\text{pH} = 9$ eingestellt ist. Nach Phasentrennung, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 6:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 900,9 mg (32,7 % der Theorie)

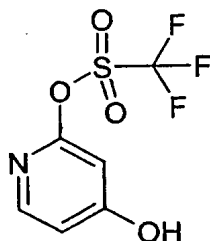
R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) = 0,55

MS (DCI): 204 (M + H)

HPLC, Retentionszeit = 4,34 min

Beispiel 39A

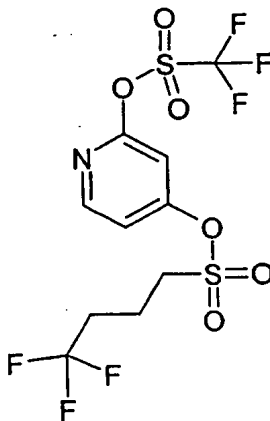
4-Hydroxy-2-pyridinyltrifluormethansulfonat

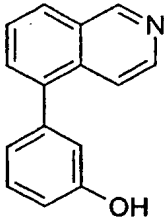
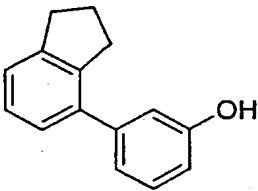
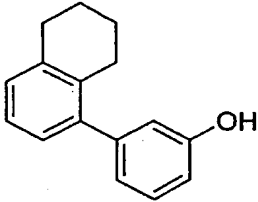
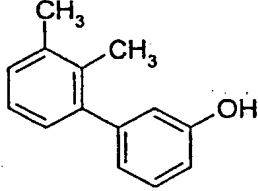


- 5 Unter Argon werden 5,91 g (53,2 mmol) Dihydroxypyridin in 54,2 ml Pyridin suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dazu tropft man innerhalb von etwa 10 Minuten 8,55 ml (50,5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid. Danach lässt man auf Raumtemperatur kommen und rührt 30 Minuten nach. Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von Wasser, Extraktion mit Ethylacetat, Waschen, Trocknen und Einrotieren.
- 10 Der Rückstand wird durch Chromatographie an 200 g Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1 bis 1:1) gereinigt.
- Ausbeute: 3,47 g (26,8% der Theorie)

Beispiel 40A

- 15 2-{{{(Trifluormethyl)sulfonyl}oxy}-4-pyridinyl} 4,4,4-trifluor-1-butansulfonat

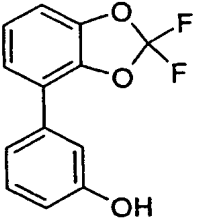
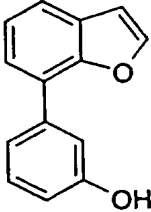
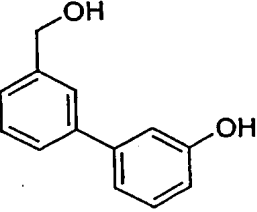
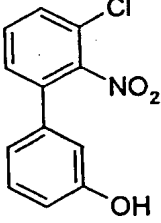
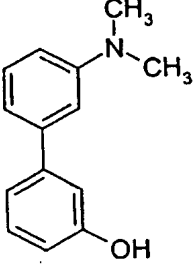


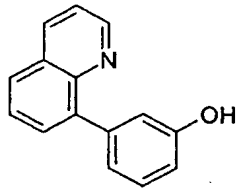
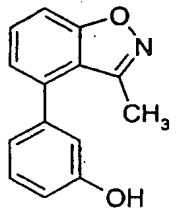
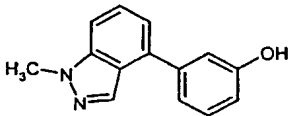
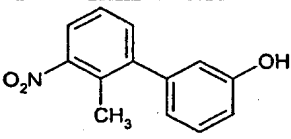
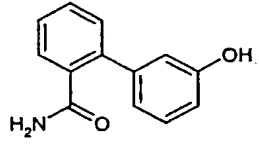
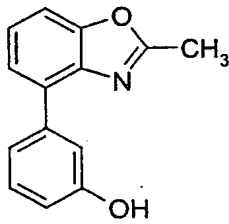
Bei- spiel	Struktur	X ⁴ [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
35A		OTf	3-MPB	90,77	2,61	221 (M)
36A		OTf	3-MPB	92,09	4,75	210 (M)
37A		OTf	3-MPB	98,1	4,89	224 (M)
38A		Br	3-MPB	96,46	4,61	198 (M)

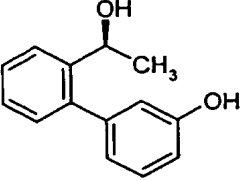
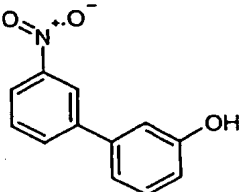
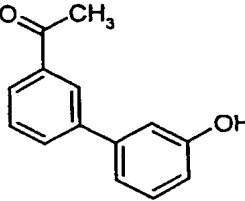
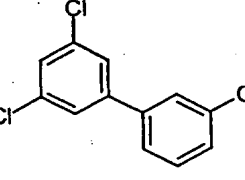
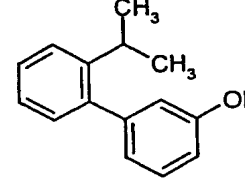
¹⁾ *J. Amer. Chem. Soc.* 1943, 65, 389

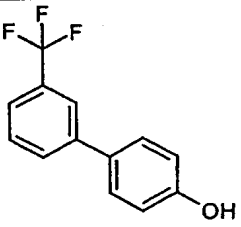
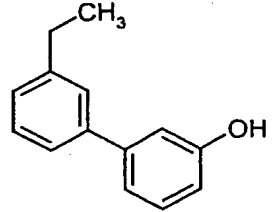
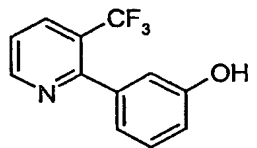
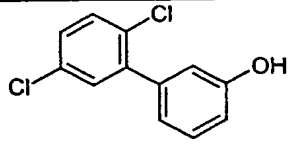
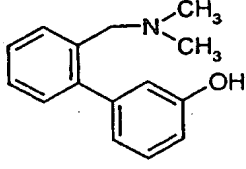
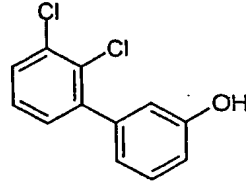
²⁾ hergestellt aus 3-Methyl-1,2-benzisoxazol-4-ol (*J. Chem. Soc. Perkin I* 1973, 2220-2222)

5 ³⁾ hergestellt durch N-Methylierung von 4-Brom-1H-indazol (*J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 1063) mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in DMF

Bei- spiel	Struktur	X ⁴ [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
30A		OTf	3-MPB	51,31	4,49	250 (M)
31A		OTf	3-MPB	47,69	4,86	DCI/NH ₃ : 242 (M+NH ₄)
32A		OTf	3-MPB	41,28	3,42	200 (M)
33A		OTf	3-MPB	87,14	4,43	249 (M)
34A		OTf	3-MPB	83,82	2,77	213 (M)

Bei- spiel	Struktur	X ⁴ [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
24A		Br	3-MPB	82,91	3,38	222 (M+H)
25A		OTf ²⁾	3-MPB	78,97	4,05	226 (M+H)
26A		Br ³⁾	3-MPB	85,13	3,81	(DCI, NH ₃) 225 (M+H)
27A		Br	3-MPB	77,55	4,24	(DCI, NH ₃) 247 (M+NH ₄)
28A		Br	3-MPB	89,03	3,43	(DCI, NH ₃) 231 (M+NH ₄)
29A		OTf	3-MPB	46,96	3,01	DCI/NH ₃ : 226 (M+H)

Bei- spiel	Struktur	X ⁴ [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
18A		Br	3-MPB	61,84	3,62	215 (M+H)
19A		Br	3-MPB	91,59	4,11	216 (M+H)
20A		Br	3-MPB	92,74	3,85	213 (M+H)
21A		Br	3-MPB	89,6	4,78	240 (M+H)
23A		Br	3-MPB	95,14	4,65	213 (M+H)

Bei- spiel	Struktur	X ⁴ [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
12A		Br	4-MPB	94,19	4,51	239 (M+H)
13A		Br	3-MPB	81,54	4,55	199 (M+H)
14A		Br	3-MPB	61,79	3,67	240 (M+H)
15A		Br	3-MPB	95,61	4,6	240 (M+H)
16A		Br	3-MPB	54,43	2,52	228 (M+H)
17A		Br	3-MPB	97,23	4,54	240 (M+H)

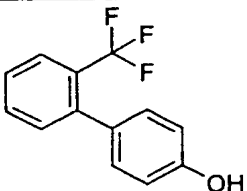
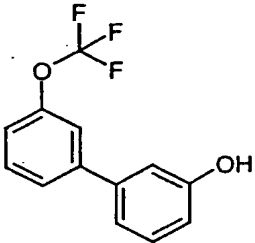
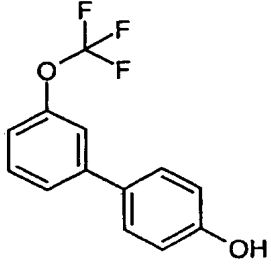
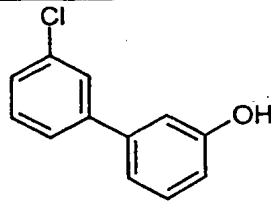
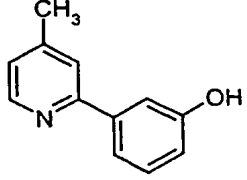
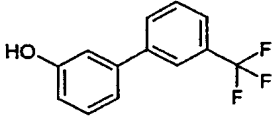
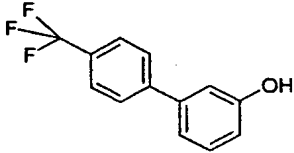
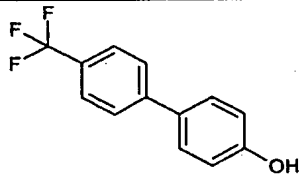
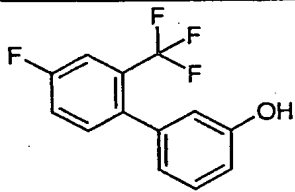
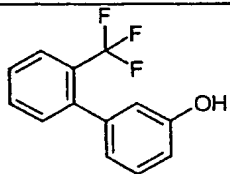
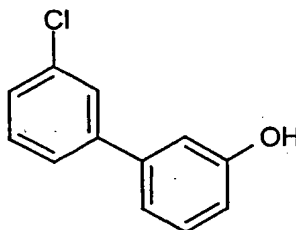
Bei- spiel	Struktur	X ⁴ [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
7A		Br	4-MPB	91,29	4,41	239 (M+H)
8A		Br	3-MPB	94	4,6	255 (M+H)
9A		Br	4-MPB	86,24	4,6	255 (M+H)
10A		Br	3-MPB	98,06	4,43	205 (M+H)
11A		Br	3-MPB	50,3	0,71	186 (M+H)

Tabelle 1A:

Bei- spiel	Struktur	X ⁴ [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t _{ret}) [min]	MS (EI) [m/z]
2A		Br ¹⁾	3-MPB	89,2	4,67	239 (M+H)
3A		Br	3-MPB	93,18	4,55	239 (M+H)
4A		Br	4-MPB	85,33	4,55	239 (M+H)
5A		Br	3-MPB	44,15	4,5	257 (M+H)
6A		Br	3-MPB	93,35	4,41	239 (M+H)

b) 3-(3-Chlorphenyl)phenol



5 220 mg (1,01 mmol) 3-(3-Chlorphenyl)phenylmethylether aus Beispiel 1Aa werden
in 2 ml Eisessig gelöst, mit 1,3 ml 48 prozentiger wässriger Bromwasserstoffsäure
versetzt und 4 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter
vermindertem Druck zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 1,5 ml Wasser und
10 ml Dichlormethan versetzt, auf eine Kartusche, gefüllt mit 3 g Extrelut® NT3
10 (Merck) gegeben und das Produkt mit Dichlormethan ausgewaschen. Das Lösungs-
mittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch
Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Dichlormethan 10/1
als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 204 mg (98% der Theorie)

15 R_f (Cyclohexan/Dichlormethan 10/1) = 0,24

MS (EI): 205 (M+H)

HPLC, Retentionszeit = 4,43 min

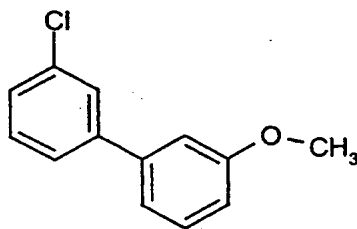
20 Nach dem für Beispiel 1A beschriebenen Verfahren wurden die Verbindungen der
Tabelle 1A aus den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit
den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (VII), nämlich 3-Meth-
oxyphenylboronsäure (3-MPB) oder 4-Methoxyphenylboronsäure (4-MPB;
Tetrahedron 1992, 48, 8073-8078), erhalten:

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

3-(3-Chlorphenyl)phenol

5

a) 3-(3-Chlorphenyl)phenylmethylether



- 10 Unter Argon werden 250 mg (1,293 mmol) 3-Bromchlorbenzol in 2,5 ml Dimethoxyethan vorgelegt, mit 1,42 ml 2M-Natriumcarbonatlösung, 12,5 mg Dichlorbis(triphenylphosphin) palladium(II) und 236 mg (1,550 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure (*J. Chem. Soc. Perkin I* 1996, 2591-97) versetzt und 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über eine Kartusche,
- 15 gefüllt mit 3 g Extrelut[®] NT3 (Merck) filtriert, und das Produkt mit Dichlormethan ausgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cyclohexan/Dichlormethan 6/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 261 mg (92,5 % der Theorie)

- 20 R_f (Cyclohexan/Dichlormethan 6/1) = 0,36

MS (EI): 219 (M+H)

HPLC, Retentionszeit = 5,28 min

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-
5 lösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch
10 über die Haut.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.
15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt.
20 So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25

Die Bestimmung der Retentionszeit von Ausgangsverbindungen und Herstellungsbeispielen mit HPLC erfolgte unter folgenden Bedingungen:

Säule: Kromasil C18 60*2; Injektionsvolumen 1,00 µl; Fluss: 0,75 ml/min; Eluent:
30 A= 0,01M aq H₃PO₄, B= CH₃CN; Gradient [t(min): A/B]: 0: 90/10; 0,5: 90/10; 4,5: 10/90; 6,5: 10/90; 7,5: 90/10.

In der Verum-Gruppe wurden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.

- 5 Die motorischen Ausfälle nach der Läsion wurden mit den folgenden Tests wie in der jeweiligen Literatur beschrieben quantifiziert:

a) Staircase Test (Koodinations-Test der Vorderpfoten):

- 10 Barnéoud et al.: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.

b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test):

- 15 Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

c) Zugkraftmessung der Vorderpfoten:

- 20 Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 - 4.

Beispielsweise verbessert Beispiel 2 die Feinmotorik der Vorderpfoten im Staircase-Test nach einer Dosis von 1,0 mg/kg bid p.o.

- 25 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamt Mischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.
- 30

8. 6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinson'schen Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Parkinson'schen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

Für die beschriebenen Experimente wurden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 200 - 250 g) verwendet. Die Versuchstiere wurden unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere hatten - sofern sie sich nicht in einem Experiment befanden - freien Zugang zu Wasser und Futter.

Den Tieren wurden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethylimipramine HCl (Sigma; 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.) wurden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschah durch eine unilaterale, einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA HBr (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01%igen Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wurde mit 1 µl/min langsam injiziert. Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, -2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde die Injektionsnadel noch 5 Minuten in situ belassen, um die Diffusion des Neurotoxins zu erleichtern.

Nach der Operation wurden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige verbracht und erhielten Futter und Wasser ad libidum.

7. Axotomie von Ischiasverzweigungen bei der Ratte (Chronisches Schmerzmodell)

Unter Pentobarbital-Anästhesie wird die Trifurkation eines Ischias-Nerven freipräpariert, der Peroneus- sowie der Tibialiszweig werden axotomiert nachdem die Nerven proximal der Axotomiestelle ligiert wurden. Kontrolltiere erhalten eine Scheinoperation. Nach der Operation entwickeln die axotomierten Tiere eine chronische mechanische Allodynie und thermische Hyperalgesie.

Die mechanische Allodynie wird mit Hilfe eines Druckaufnehmers im Vergleich zu scheinoperierten Tieren getestet (elektronisches von Frey Anästhesiometer, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, CA, USA).

Die thermische Hyperalgesie lässt sich durch Messung der Latenzzeit bestimmen, innerhalb derer eine Ratte eine Pfote aus dem Bereich einer Strahlungshitzequelle entzieht (Plantartest, Ugo Basile (Mailand)).

Die Substanzapplikation erfolgt zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor der Schmerztestung über unterschiedlichen Applikationsrouten (i.v., i.p., p.o., i.t., i.c.v., transdermal).

Beispiel 2 reduziert die Hyperalgesie im Modell bei einer minimal wirksamen Dosierung von 1 mg/kg, p.o. (akute Applikation, 60 Minuten vor Test).

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen kann im Modell der Permanenten focalen cerebralen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) oder im Modell des Subduralen Hämatoms bei der Ratte (SDH) gezeigt werden (WO-A-98/37061, S.60f).

6. Hypothermie (Ratte)

Die *in vivo*-agonistische Wirkung am CB1 Rezeptor wurde überprüft im Hypothermie Assay der Ratte.

Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (p.o.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls p.o., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen (Cremophore EL 1-10 % + Aqua Dest.). Die Körpertemperatur wird 120 und 240 Minuten nach p.o.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

Ratten Hypothermie - Agonismus Prüfung

Beispiel	ED _{01°C} ^{a)} [mg/kg]
2	5 mg/kg

^{a)} Effektive Dosis für die Reduktion der Körpertemperatur um 1°C

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schmerzzuständen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

5. Pharmakokinetik in der Ratte

a) Intravenöse Infusion

- 5 Die Substanz wird durch eine Braunüle über eine laterale Schwanzvene direkt in den Blutstrom über 15 Minuten infundiert. Für die exakte Verabreichung der gewählten Dosis und des Volumens wird eine kalibrierte 20 ml Spritze verwendet. Für die Infusion wird eine Pumpe von Braun Melsungen Nr.152440/1 verwendet.

b) Perorale Applikation

Die Substanzgabe erfolgt als Bolus über eine Schlundsonde.

c) Probennahme und Aufarbeitung

Blut und Plasma

- 15 Blutproben werden von katheterisierten Tieren (Vena jugularis) in heparinisierten Röhrchen gesammelt. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma auf geeignete Weise für die Analytik (LC-MS-MS) vorbereitet. Das Plasma wird bis zur Analytik bei $< -15^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

d) Pharmakokinetische Ergebnisse zu Beispiel 2

Microsomale Daten (Lebermikrosomen der Ratte) sagen eine maximal mögliche Verfügbarkeit von bis zu 100 % voraus.

- 25 Die aus den in vivo Versuchen (Ratte) abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter sind:

P.o.-Daten: (Dosis: 3mg/kg): AUC_{norm} : 0.322kg*h/l, $\text{C}_{\text{max, norm}}$: 0.0674kg/l, t_{max} : 3h, $t_{1/2}$: 1.7h, F: 100%.

I.v.-Daten: (Dosis: 0.3mg/kg): CL: 3.1l/h/kg, V_{ss} : 5.8l/kg, $t_{1/2}$: 2.2h.

- 30 Die *in vivo*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispielsweise in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

3. Bindung an Ratten Cortex Membranen

Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw.
5 von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden
zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung
gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der
Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in
jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachge-
10 waschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem
Flüssigszintillationszähler bestimmt.

Die metabolische Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgendem
in vitro-Assay gezeigt werden:

15

4. Mikrosomale Stabilitätsuntersuchungen

Die metabolische Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Leber-
mikrosomen der Ratte gemessen werden (analog *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283.
20 46-58).

Zur Bestimmung der mikrosomalen Stabilität und Hochrechnung der auf Grund des
Leber-First-Pass Effektes (Phase 1 Reaktionen) maximal möglichen Bioverfügbarkeit
(F_{max}) wird die Substanz in geringer Konzentration mikrosomalem Protein über 15
25 Minuten unter Zusatz von Cofaktoren bei 37°C inkubiert.

Die Inkubation, sowie die Probenabnahme erfolgt auf einem modifizierten Pipettier-
automaten der Firma Canberra Packard.

30 Die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie weitere pharma-
kokinetische Parameter können *in vivo* in folgender Weise bestimmt werden:

Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

- 5 Die Beispiele 3 und 17 zeigen in diesem Test IC₅₀-Werte von 2,4 nM bzw. 16 nM.

2. hCB2-Luciferase Reporterger Test

- 10 CHOluc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:

- 15 Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5 % FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x
- 20 Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5 %) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % Triton X100) lysiert. Direkt
- 25 anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert, (5 mM ATP, 1 mM, Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Messsystem (Hamamatsu) bestimmt.

- 30 Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Program GraphPad PrismTM berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

Außerdem zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe metabolische Stabilität und eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Somit eignen sie sich besonders zur oralen Therapie.

- 5 Die in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen an Cannabinoid-Rezeptoren kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

1. Ratten-CB1-Luciferase Reportergen Test

- 10 Stammkulturen einer Ratten-CHOCB1 Reporter-Zelllinie wurden nach der in der WO-A-98/37061, S.55f. beschriebenen Methode hergestellt.

- Für das Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2
15 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x
20 in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert.
25 Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1mM Coenzym A, 10mM Tricin, 1,35mM MgSO₄, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

- 30 Zur Inaktivierung von G_i-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

Alzheimerscher, Parkinsonscher oder Huntingtonscher Krankheit, Multipler Sklerose, amyotrophischer Lateralsklerose (ALS), Neurodegeneration durch akute und/oder chronische, virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz sind die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls geeignet.

5

Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

10

Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z.B. bei lokalen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes in allen seinen

15

Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z.B. primär chronische Polyarthrit, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z.B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der

20

äußeren Organe (z.B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z.B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z.B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Haut-

25

erkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z.B. Schmerz.

30

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von Schmerz, Spastizität, cerebralen Ischämien, Schädel/Hirn-Trauma und der Parkinsonschen Krankheit.

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,

mit der Maßgabe, dass Alkyl, Alkenyl und Alkynyl nicht perfluoriert sind.

5

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 4,4-Trifluorbut-1-yl oder n-Pentyl bedeutet.

10 Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln
15 eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen sowie neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (als Folge von cerebraler Ischämie) und
20 trigeminale Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (lower back pain) oder rheumatischen Schmerzen.

Gleichfalls eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise
25 während oder nach cerebralen Vasospasmen, Migräne, Spastizität, Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und artero- und/oder arteriosklerotischer
30 Veränderungen. Zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression, neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise

R¹ für (C₃-C₈)-Alkyl steht, oder

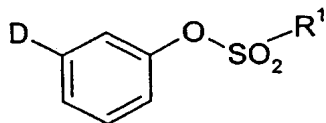
für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und

wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen D ein metasubstituiertes Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen ist.

Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen D ein Phenylen oder ein 6-gliedriges Heteroarylen ist, wobei A und -O-SO₂-R¹ zueinander in meta-Stellung am Phenylen oder Heteroarylen stehen.

Dies kann beispielhaft durch folgende Strukturformel verdeutlicht werden:



Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für (C₄-C₆)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO₂- unterbrochen ist, für (C₄-C₆)-Alkenyl steht, oder für (C₄-C₆)-Alkinyl steht,

für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO₂- unterbrochen ist,

für (C₂-C₈)-Alkenyl steht, oder

5 für (C₂-C₈)-Alkynyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,

10 und deren Salze,

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder
15 Prophylaxe von Krankheiten,

wobei

20 A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy und Trifluormethoxy substituiert sind, wobei (C₁-C₆)-Alkyl seinerseits ge-
25 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist,

D für Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Phenylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind, und
30

atome ausgewählt aus der Gruppe Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel verbrückt sind, und

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, -CO₂R², -CONR³R⁴, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁷COR⁸, -NR⁹SO₂R¹⁰ und -NR¹¹R¹² substituiert sind, wobei (C₁-C₈)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Hydroxy oder -NR¹³R¹⁴ substituiert ist,

worin

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeuten,

D für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und -CO₂R¹⁵ substituiert sind,

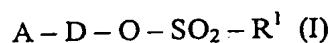
worin

R¹⁵ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet, und

R¹ für (C₃-C₈)-Alkyl steht,

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome ausgewählt aus der Gruppe Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel verbrückt sind, und

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluor-methoxy, -CO₂R², -CONR³R⁴, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁷COR⁸, -NR⁹SO₂R¹⁰ und -NR¹¹R¹² substituiert sind, wobei (C₁-C₈)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Hydroxy oder -NR¹³R¹⁴ substituiert ist,

worin

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeuten,

D für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und -CO₂R¹⁵ substituiert sind,

worin

R¹⁵ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet, und

R¹ für (C₄-C₈)-Alkyl steht,

für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO₂- unterbrochen ist, für (C₂-C₈)-Alkenyl steht, oder für (C₂-C₈)-Alkynyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

mit der Ausnahme von

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen D Phenylen und R¹ 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl ist, und

mit der Ausnahme von

[1,1'-Biphenyl]-4-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat und

[1,1'-Biphenyl]-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat.

5

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

wobei

10

A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte Brücke umfassend 3 bis 5 Brückenkohlenstoffatome verbrückt sind, und

15

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, -CONR³R⁴, -NR⁷COR⁸, und -NR¹¹R¹² substituiert sind, wobei (C₁-C₆)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder -NR¹³R¹⁴ substituiert ist,

20

worin

R³, R⁴, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeuten,

25

D für Phenylen oder 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt

30

aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

und

5 R¹ für gegebenenfalls teilweise fluoriertes (C₄-C₈)-Alkyl steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

10

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

wobei

15

A für Phenyl, Indanyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,

wobei die Ringe gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

20

D für 1,3-Phenylene steht, wobei Phenylene gegebenenfalls bis zu zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

25

und

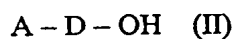
R¹ für 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder n-Pentyl steht,

30

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

5 [A] eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



in welcher

10 A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),

15 $X^1 - SO_2 - R^1 \quad (III)$

in welcher

X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe steht, und

20 R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

25

[B] eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



30 in welcher

A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

X^2 für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe $-B(OR^{16})_2$, $-SnR^{17}_3$, $-ZnR^{18}$ und $-SiR^{19}Cl_2$ steht, worin

5

R^{16} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht, oder

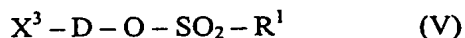
zwei R^{16} -Reste gemeinsam (C_2-C_6) -Alkandiyl oder Benzol-1,2-diyl bedeuten, und

10

R^{17} , R^{18} und R^{19} (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V),

15



in welcher

20

X^3 eine geeignete Abgangsgruppe ist, und

D und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

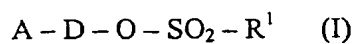
umsetzt,

25

und gegebenenfalls nach [A] oder [B] Substituenten in den Reaktionsprodukten nach üblichen Methoden derivatisiert.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

30



in welcher

A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome ausgewählt aus der Gruppe Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel verbrückt sind, und

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, -CO₂R², -CONR³R⁴, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁷COR⁸, -NR⁹SO₂R¹⁰ und -NR¹¹R¹² substituiert sind, wobei (C₁-C₈)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Hydroxy oder -NR¹³R¹⁴ substituiert ist,

worin

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeuten,

D für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkanoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und -CO₂R¹⁵ substituiert sind,

worin

R^{15} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet,
und

R^1 für (C_3-C_8) -Alkyl steht,

für (C_2-C_8) -Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder
zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-,
-SO- und -SO₂- unterbrochen ist,

für (C_2-C_8) -Alkenyl steht, oder

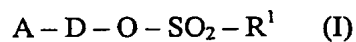
für (C_2-C_8) -Alkinyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach
durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A für (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,
wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste
ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl,
 (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Halogen, Nitro,

Cyano, Hydroxy und Trifluormethoxy substituiert sind, wobei (C₁-C₆)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist,

5 D für Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Phenylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind, und

10 R¹ für (C₄-C₈)-Alkyl steht, oder für (C₂-C₈)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und

15 wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

20 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verbindungen nach Anspruch 2 oder 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

25 8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 5 bis 7 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

30 9. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 5 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen und/oder neurodegenerativen Erkrankungen.

10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 5 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Parkinsonschen Krankheit.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/03119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C309/65 C07D215/14 C07D261/20 C07D231/56 C07D263/56
 C07D317/46 C07D307/79 A61K31/255 A61K31/47 A61K31/41
 A61K31/415 A61K31/42 A61K31/36 A61K31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 9, 29 August 1988 (1988-08-29) Columbus, Ohio, US; abstract no. 73152, OYAMA, HIROSHI ET AL.: "Preparation of (alkysulfonyloxyfluorophenyl)hydrazines as intermediates for herbicides and their process" page 661; XP002175537 Zusammenfassung und z.B. RN 115615-56-0, 115615-55-9 & JP 06 341448 A (HOKKO CHEMICAL INDUSTRY CO.) 13 December 1994 (1994-12-13) --- -/--	1,2



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2001

Date of mailing of the international search report

04/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP 01/03119

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 12, 7 December 1964 (1964-12-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 14586h, WITOLD HAHN ET AL.: "Derivatives of 1,2-diphenyl-1-'p-(.beta.-diethylamino)eth oxyphenyl!ethanol and 1,2-diphenyl-1-'p-(.beta.-diethylamino)thi oethoxyphenyl!ethanol" XP002175538 Zusammenfassung und RN 92254-49-4 & PL 47 973 A (WITOLD HAHN ET AL.) 4 February 1964 (1964-02-04)</p>	1,2
X	<p>DE 11 73 720 B (BASF) 9 July 1964 (1964-07-09) column 5, line 50 - line 61 column 6, line 1 - line 9</p>	1,2
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 5, 1 August 1977 (1977-08-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 38400, SKRYPNIK, YU. G. ET AL.: "Kinetics of alkaline hydrolysis of phenyl esters of butanesulfonic acids. Mechanism of alkaline hydrolysis of phenyl alkanesulfonates" page 434; XP002175539 Zusammenfassung und RN 63291-06-5 & ZH. ORG. KHIM., vol. 13, no. 2, 1977, pages 343-6,</p>	1,2
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 15, 13 October 1969 (1969-10-13) Columbus, Ohio, US; abstract no. 70535, GALOYAN, G. A. ET AL.: "Reactions of heterocyclic compounds containing enolizing carbonyl groups. IV. Reaction of 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone and 1-phenyl-5-methyl-3-pyrazolone with sulfonyl chlorides" page 314; XP002175540 Zusammenfassung und RN 23429-54-1, RN-23429-53-0, 23429-52-9 & ARM. KHIM. ZH., vol. 22, no. 5, 1969, pages 430-3,</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/EP 01/03119

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIPSHUTZ B H ET AL: "Pd(0)-Mediated Couplings of Aryl Nonaflates and Triflates with Diphenylphosphine-Borane. Preparation of BH ₃ -Stabilized, Unsymmetrical Triarylphosphines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 2, 8 January 1999 (1999-01-08), pages 201-204, XP004152510 ISSN: 0040-4039 Tabelle 1, Edukt des Beispiels 7 ---	1
X	EP 0 098 448 A (THOMAE GMBH DR K) 18 January 1984 (1984-01-18) cited in the application claims 1,13 ---	5,8
A	WO 98 37061 A (RADDATZ SIEGFRIED ;ROCK MICHAEL HAROLD (DE); SCHUHMACHER JOACHIM () 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application page 53, line 18 -page 62, line 12; claims; examples 97,126,127,276-295; table 6 ---	1-10
A	WO 00 10967 A (RADDATZ SIEGFRIED ;VOEHRINGER VERENA (DE); FRANZ JUERGEN (DE); FRI) 2 March 2000 (2000-03-02) cited in the application page 46, line 12 -page 57, line 25; claims; examples ---	1-10
A	WO 00 10968 A (VOEHRINGER VERENA ;FRANZ JUERGEN (DE); FRIEDL ARNO (DE); HORVATH E) 2 March 2000 (2000-03-02) cited in the application page 64, line 1 -page 76, line 7; claims; examples -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 6341448 A	13-12-1994	DE 4033753 C FR 2668562 A GB 2249156 A	26-03-1992 30-04-1992 29-04-1992
PL 47973 A		NONE	
DE 1173720 B		NONE	
EP 0098448 A	18-01-1984	DE 3224512 A AU 1642883 A CS 254319 B DD 210271 A DK 301383 A ES 523709 D ES 8500056 A ES 529174 D ES 8500241 A ES 529175 D ES 8500242 A FI 832022 A GB 2122995 A, B GR 78598 A HU 192152 B JP 59027875 A NO 832356 A NZ 204766 A PH 20810 A PL 242770 A PT 76968 A, B SU 1316559 A SU 1179924 A US 4582837 A US 4696931 A YU 143283 A ZA 8304777 A	05-01-1984 05-01-1984 15-01-1988 06-06-1984 02-01-1984 01-10-1984 01-01-1985 01-10-1984 01-01-1985 01-10-1984 01-01-1985 02-01-1984 25-01-1984 27-09-1984 28-05-1987 14-02-1984 02-01-1984 10-09-1986 24-04-1987 21-10-1986 01-07-1983 07-06-1987 15-09-1985 15-04-1986 29-09-1987 30-06-1986 27-03-1985
WO 9837061 A	27-08-1998	DE 19740785 A AU 735137 B AU 6396598 A BG 103646 A BR 9807848 A CN 1253545 T CZ 9902979 A EP 0966436 A NO 994014 A PL 335194 A TR 9902012 T US 6262112 B ZA 9801419 A HU 0001111 A	27-08-1998 05-07-2001 09-09-1998 29-02-2000 21-03-2000 17-05-2000 15-12-1999 29-12-1999 12-10-1999 10-04-2000 21-01-2000 17-07-2001 24-08-1998 28-08-2000
WO 0010967 A	02-03-2000	DE 19837638 A AU 5420399 A EP 1105370 A	24-02-2000 14-03-2000 13-06-2001
WO 0010968 A	02-03-2000	DE 19837627 A AU 5420499 A EP 1105371 A	24-02-2000 14-03-2000 13-06-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03119

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C309/65 C07D215/14 C07D261/20 C07D231/56 C07D263/56
C07D317/46 C07D307/79 A61K31/255 A61K31/47 A61K31/41
A61K31/415 A61K31/42 A61K31/36 A61K31/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 9, 29. August 1988 (1988-08-29) Columbus, Ohio, US; abstract no. 73152, OYAMA, HIROSHI ET AL.: "Preparation of (alkylsulfonyloxyfluorophenyl)hydrazines as intermediates for herbicides and their process" Seite 661; XP002175537 Zusammenfassung und z.B. RN 115615-56-0, 115615-55-9 & JP 06 341448 A (HOKKO CHEMICAL INDUSTRY CO.) 13. Dezember 1994 (1994-12-13) --- -/--	1,2



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/09/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 01/03119

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 12, 7. Dezember 1964 (1964-12-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 14586h, WITOLD HAHN ET AL.: "Derivatives of 1,2-diphenyl-1-'p-(.beta.-diethylamino)eth oxyphenyl!ethanol and 1,2-diphenyl-1-'p-(.beta.-diethylamino)thi oethoxyphenyl!ethanol" XP002175538 Zusammenfassung und RN 92254-49-4 & PL 47 973 A (WITOLD HAHN ET AL.) 4. Februar 1964 (1964-02-04) ---	1,2
X	DE 11 73 720 B (BASF) 9. Juli 1964 (1964-07-09) Spalte 5, Zeile 50 - Zeile 61 Spalte 6, Zeile 1 - Zeile 9 ---	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 5, 1. August 1977 (1977-08-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 38400, SKRYPNIK, YU. G. ET AL.: "Kinetics of alkaline hydrolysis of phenyl esters of butanesulfonic acids. Mechanism of alkaline hydrolysis of phenyl alkanesulfonates" Seite 434; XP002175539 Zusammenfassung und RN 63291-06-5 & ZH. ORG. KHIM., Bd. 13, Nr. 2, 1977, Seiten 343-6, ---	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 15, 13. Oktober 1969 (1969-10-13) Columbus, Ohio, US; abstract no. 70535, GALOYAN, G. A. ET AL.: "Reactions of heterocyclic compounds containing enolizing carbonyl groups. IV. Reaction of 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone and 1-phenyl-5-methyl-3-pyrazolone with sulfonyl chlorides" Seite 314; XP002175540 Zusammenfassung und RN 23429-54-1, RN-23429-53-0, 23429-52-9 & ARM. KHIM. ZH., Bd. 22, Nr. 5, 1969, Seiten 430-3, --- -/--	1

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LIPSHUTZ B H ET AL: "Pd(0)-Mediated Couplings of Aryl Nonaflates and Triflates with Diphenylphosphine-Borane. Preparation of BH ₃ -Stabilized, Unsymmetrical Triarylphosphines" TETRAHEDRON LETTERS; ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 40, Nr. 2, 8. Januar 1999 (1999-01-08), Seiten 201-204, XP004152510 ISSN: 0040-4039 Tabelle 1, Edukt des Beispiels 7 ---	1
X	EP 0 098 448 A (THOMAE GMBH DR K) 18. Januar 1984 (1984-01-18) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,13 ---	5,8
A	WO 98 37061 A (RADDATZ SIEGFRIED ; ROCK MICHAEL HAROLD (DE); SCHUHMACHER JOACHIM) () 27. August 1998 (1998-08-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 53, Zeile 18 -Seite 62, Zeile 12; Ansprüche; Beispiele 97,126,127,276-295; Tabelle 6 ---	1-10
A	WO 00 10967 A (RADDATZ SIEGFRIED ;VOEHRINGER VERENA (DE); FRANZ JUERGEN (DE); FRI) 2. März 2000 (2000-03-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 46, Zeile 12 -Seite 57, Zeile 25; Ansprüche; Beispiele ---	1-10
A	WO 00 10968 A (VOEHRINGER VERENA ;FRANZ JUERGEN (DE); FRIEDL ARNO (DE); HORVATH E) 2. März 2000 (2000-03-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 64, Zeile 1 -Seite 76, Zeile 7; Ansprüche; Beispiele -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03119

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 6341448 A	13-12-1994	DE 4033753 C FR 2668562 A GB 2249156 A	26-03-1992 30-04-1992 29-04-1992
PL 47973 A		KEINE	
DE 1173720 B		KEINE	
EP 0098448 A	18-01-1984	DE 3224512 A AU 1642883 A CS 254319 B DD 210271 A DK 301383 A ES 523709 D ES 8500056 A ES 529174 D ES 8500241 A ES 529175 D ES 8500242 A FI 832022 A GB 2122995 A,B GR 78598 A HU 192152 B JP 59027875 A NO 832356 A NZ 204766 A PH 20810 A PL 242770 A PT 76968 A,B SU 1316559 A SU 1179924 A US 4582837 A US 4696931 A YU 143283 A ZA 8304777 A	05-01-1984 05-01-1984 15-01-1988 06-06-1984 02-01-1984 01-10-1984 01-01-1985 01-10-1984 01-01-1985 01-10-1984 01-01-1985 02-01-1984 25-01-1984 27-09-1984 28-05-1987 14-02-1984 02-01-1984 10-09-1986 24-04-1987 21-10-1986 01-07-1983 07-06-1987 15-09-1985 15-04-1986 29-09-1987 30-06-1986 27-03-1985
WO 9837061 A	27-08-1998	DE 19740785 A AU 735137 B AU 6396598 A BG 103646 A BR 9807848 A CN 1253545 T CZ 9902979 A EP 0966436 A NO 994014 A PL 335194 A TR 9902012 T US 6262112 B ZA 9801419 A HU 0001111 A	27-08-1998 05-07-2001 09-09-1998 29-02-2000 21-03-2000 17-05-2000 15-12-1999 29-12-1999 12-10-1999 10-04-2000 21-01-2000 17-07-2001 24-08-1998 28-08-2000
WO 0010967 A	02-03-2000	DE 19837638 A AU 5420399 A EP 1105370 A	24-02-2000 14-03-2000 13-06-2001
WO 0010968 A	02-03-2000	DE 19837627 A AU 5420499 A EP 1105371 A	24-02-2000 14-03-2000 13-06-2001